この添付文書をよく読んでから使用すること。

体外診断用医薬品

承認番号：22500AMX01779000
日本標準商品分類番号 877449

PIVKA-Ⅱキット
血中PIVKA-Ⅱ測定用医薬品

＊＊2015年５月改訂（第３版）
＊2014年２月改訂（第２版）

ピコルミ®PIVKA-Ⅱ MONO

Picolumi® PIVKA-Ⅱ MONO

（電気化学発光免疫測定法）

【全般的な注意】

1. 本製品は体外診断用であり、それ以外の目的に使用しないこと。
2. 診断に際しては、臨床症状や、他の検査の結果などを合わせて総合的に判断すること。
3. PIVKA-Ⅱは肝細胞癌の腫瘍マーカーであり、本製品は肝細胞癌の診断補助として用いる。したがって、本製品の測定値だけから肝細胞癌の確定診断はできない。
4. 添付文書以外の使用方法については保証をしない。
5. キャリブレーター及び標準抗原にはヒト由来成分が含まれており、感染の危険があるので感染性のあるものとして取り扱うこと。
6. 使用する機器の添付文書及び取扱説明書をよく読んでから使用すること。
7. 全操作を熟知した後に測定を行うこと。
8. 本製品には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれている。誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合には水で十分に洗い流す等の応急措置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けること。

【形状・構造等（キットの構成）】

試　薬　名	内容・性状	容　量	数量
抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ液	抗PIVKA-Ⅱマウスモノクローナル抗体を結合したフェライトビーズ	3 mL／バイアル	１本
ルテニウム標識抗プロトロンビンモノクローナル抗体液	ルテニウム錯体を標識した抗プロトロンビンマウスモノクローナル抗体	24mL／バイアル	１本
キャリブレーター	PIVKA-Ⅱ抗原1,000mAU/mL（凍結乾燥品）	1 mL／バイアル（溶解後）	１本
反応用溶液	Hepesを含む緩衝液	15mL／バイアル	１本

別売品

試　薬　名	内容・性状	容　量	数量
標準抗原（６濃度）	PIVKA-Ⅱ抗原 0mAU/mL、10mAU/mL、100mAU/mL、1,000mAU/mL、10,000mAU/mL、50,000mAU/mL（凍結乾燥品）	各１mL／バイアル（溶解後）	各１本(計6本)
ＢＦ洗浄液	塩化ナトリウムを含む緩衝液	２Ｌ／ボトル	１本
発光電解液	リン酸二水素カリウムを含む緩衝液	２Ｌ／ボトル	１本

【使用目的】

血清又は血漿中の異常プロトロンビン（PIVKA-Ⅱ）の測定（悪性腫瘍の診断の補助等）

【測定原理】

抗PIVKA-Ⅱマウスモノクローナル抗体を結合したビーズを固相とし、電気化学的変化で発光するルテニウム（Ru）錯体を標識した抗プロトロンビンマウスモノクローナル抗体を用いたサンドイッチ法による電気化学発光免疫測定法（ECLIA：Electro-chemiluminescence immunoassay）を原理としている。

〈第一反応〉

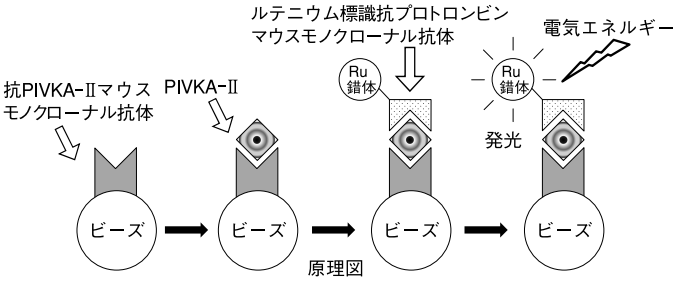
抗PIVKA-Ⅱマウスモノクローナル抗体結合ビーズと検体を反応させると、検体中のPIVKA-Ⅱがビーズの抗PIVKA-Ⅱマウスモノクローナル抗体と結合する。

〈第二反応〉

ビーズを洗浄後、ビーズに結合したPIVKA-Ⅱにルテニウム標識抗プロトロンビンマウスモノクローナル抗体を反応させると、サンドイッチ状に結合する。

〈発光〉

ビーズを洗浄後、電極上にて電気エネルギーを加えると、PIVKA-Ⅱを介してビーズに結合したルテニウム標識抗プロトロンビンマウスモノクローナル抗体量に応じて、ルテニウム錯体が発光する。この発光を計測することにより、検体中のPIVKA-Ⅱ量を正確に測定することができる。



原理図

【操作上の注意】

1. 測定試料の性質、採取法
   ⑴検体には血清又は血漿を用いること。
   ⑵腐敗、変性等の保存状態の悪い検体は使用しないこと。
   ⑶検体は、よく混和した後に測定に用いること。特に凍結融解後の検体は、成分が均一になっていないことがあるので注意すること。
   ⑷フィブリンクロット等不溶解物の存在、検体間の汚染等の要因により測定値が影響を受ける場合があるので注意すること。フィブリンクロット等の不溶解物が含まれている場合は、遠心又は濾過により除去してから測定すること。
2. 妨害物質・妨害薬剤
   ⑴ビタミンK剤を投与された患者の検体では、PIVKA-Ⅱ量が減少することがあるので注意すること。
   ⑵ビタミンK拮抗剤（ワルファリン等）及び抗生物質の投与によりPIVKA-Ⅱ量が上昇することがあるので注意すること。
   ⑶持続飲酒しているアルコール性肝障害患者においては、PIVKA-Ⅱが陽性（カットオフ値以上）となることがあるので、注意すること。（⑧）
   ⑷ヘモグロビンの影響
   489.0mg/dLの濃度まで、何ら影響は認められなかった。
   ⑸ビリルビンの影響
   遊離型ビリルビンは19.1mg/dLの濃度まで、何ら影響は認められなかった。また、抱合型ビリルビンは20.0mg/dLの濃度まで、何ら影響は認められなかった。
   ⑹乳びの影響
   1440ホルマジン濁度まで、何ら影響は認められなかった。
3. キャリブレーターは検体測定の都度に測定すること。
4. 本製品は、ECLIA自動測定装置「ピコルミⅡ」、「ピコルミⅢ」等の専用試薬である。
5. 本製品の調製に用いる精製水については、細菌による汚染に注意し、できるだけ速やかに使用すること。
6. ピペット類による秤量精度は測定精度に反映するので、器具の選定とその操作には十分注意すること。また、検体及び異なる試薬相互の汚染による誤差を防止するため、これらの注入にあたっては同一ピペット及び同一チップの使用は避けること。

（裏面につづく）

7. 本製品は用時調製を原則とし、開封・調製後の保存に際し以下の注意をする。
⑴開封した抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ液及びルテニウム標識抗プロトロンビンモノクローナル抗体液はキャップをして、また、調製したキャリブレーター液及び標準抗原液はゴム栓をして、2～10℃ に保存し1ヵ月以内に使用すること。なお、抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ液は倒置保存しないこと。
⑵反応用溶液はキャップをして2～10℃ に保存する。なお、保存中に沈殿物又は浮遊物が出ることがあるが反応に差しつかえない。
⑶ルテニウム標識抗プロトロンビンモノクローナル抗体液は、外箱開封後は遮光保存する。
8. 検体を反応管に注入するとき、泡立てないこと。
9. 抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ液及びルテニウム標識抗プロトロンビンモノクローナル抗体液は測定装置にセットする前に、泡立てることなく、緩やかに撹拌する。泡が立った場合は測定に影響を及ぼすので除去してセットすること。

【用法・用量（操作方法）】

1. 必要とする器具及び装置
⑴ピペット
20、100μL用マイクロピペット並びに1mL用ピペット
⑵測定装置
ECLIA自動測定装置「ピコルミⅡ」、「ピコルミⅢ」等
⑶反応管
ピコルミ反応管

2. 試薬の調製
⑴抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ液
そのまま用いる。
⑵ルテニウム標識抗プロトロンビンモノクローナル抗体液
そのまま用いる。
⑶キャリブレーター
キャリブレーター1バイアルに1mLの精製水を加えて溶解し、キャリブレーター液とする。
⑷反応用溶液
そのまま用いる。
⑸標準抗原（6濃度）
標準抗原各1バイアルに1mLの精製水を加えて溶解し、各濃度の標準抗原液とする。
⑹BF洗浄液
そのまま用いる。
⑺発光電解液
そのまま用いる。

3. 操作方法
⑴測定数の反応管を用意して、すべての反応管に反応用溶液を100μLずつ注入する。
⑵反応用溶液（ブランク用）及び標準抗原液あるいはキャリブレーター液を20μLずつそれぞれ2本の反応管に注入する。
⑶検体を20μLずつ残りの反応管に注入する。
（以下の操作はECLIA自動測定装置内で自動的に行われる。）
⑷抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ液を25μL注入する。
⑸温度30± 2 ℃ で約9分間の反応を行う。反応中は一定の間隔で数秒間の反応液の撹拌を行う。（第一反応）
⑹反応管に磁石を接近させ、反応管壁にビーズを集めた後、反応管内の液を吸引除去する。
⑺反応管にBF洗浄液を350μL注入し、撹拌する。
⑻反応管に磁石を接近させ、反応管壁にビーズを集めた後、反応管内の液を吸引除去する。
⑼⑺～⑻の操作をもう一度繰り返す。
⑽反応管にルテニウム標識抗プロトロンビンモノクローナル抗体液を200μL注入する。
⑾温度30± 2 ℃ で約9分間の反応を行う。反応中は一定の間隔で数秒間の反応液の撹拌を行う。（第二反応）
⑿反応管に磁石を接近させ、反応管壁にビーズを集めた後、反応管内の液を吸引除去する。
⒀反応管にBF洗浄液を350μL注入し、撹拌する。
⒁反応管に磁石を接近させ、反応管壁にビーズを集めた後、反応管内の液を吸引除去する。
⒂⒀～⒁の操作をもう一度繰り返す。
⒃反応管に発光電解液を300μL注入し、ビーズをフローセル電極に導き、発光量を測定する。
⒄PIVKA-Ⅱ濃度が自動定量される。

【測定結果の判定法】

1. 健康成人の基準値
健康成人の基準上限値は28mAU/mLである。 （⑦）

2. カットオフ値
肝細胞癌、肝硬変、慢性肝炎患者における感度、特異性より算定したカットオフ値は40mAU/mLとした。 （⑦）

「判定上の注意」
自己免疫疾患患者等の検体では非特異反応を呈することがあるので、測定結果の判定は他の検査や臨床症状等を考慮して総合的に判断すること。

【臨床的意義】

PIVKA-Ⅱは血液凝固因子の第Ⅱ因子のPIVKA体であり、肝細胞癌で特異的に上昇する。AFPとは相関が無く相補的なマーカーであり、肝細胞癌の治療効果判定マーカーとして、さらに再発の診断補助として、有用性が認められている。よって、本キットは肝細胞癌の診断において画像診断などと合わせて肝細胞癌の補助診断として使用される。 （①②③④⑤⑥）
本キットは電気化学発光免疫測定法を測定原理とする血中のPIVKA-Ⅱ測定用医薬品であり、専用測定装置を使用することにより、高感度（10mAU/mL）、広い測定レンジ（10～75,000mAU/mL）、さらに短時間測定（反応時間約20分）を特長としている。 （⑦）

*【性　　能】

1. 性　能
⑴感　度
標準抗原液10mAU/mLを試料として試験を行うとき、得られる発光量は、標準抗原液0mAU/mLの平均発光量に標準偏差の2倍を加えた値より大きい。
⑵正確性
3濃度の管理用検体を試料として試験を行うとき、得られる測定値は、既知濃度の80～120%である。
⑶同時再現性
標準抗原液100mAU/mL及び10,000mAU/mLを試料とし、同時に5回測定を行うとき、変動係数（CV値）はいずれも10%以下である。
⑷測定範囲
本キットの測定範囲は10～75,000mAU/mLである。

2. 相関性試験成績
⑴血清検体（126検体）を使用し、「ピコルミPIVKA-Ⅱ」（ECLIA法）との相関性を検討した結果、相関係数 r ＝0.999、回帰式 y ＝1.084x－54.730であった。
⑵血清検体（126検体）を使用し、A社製品（CLEIA法）との相関性を検討した結果、相関係数 r ＝0.995、回帰式 y ＝1.060x－71.579であった。
⑶血漿検体（55検体）を使用し、「ピコルミPIVKA-Ⅱ」（ECLIA法）との相関性を検討した結果、相関係数 r ＝1.000、回帰式 y ＝0.991x＋7.706であった。

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上（危険防止）の注意
⑴試料（検体）は、HIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱うこと。
⑵検査にあたっては、感染の危険を避けるため、使い捨て手袋を着用し、マイクロピペット等の安全ピペットを使用すること。口によるピペッティングは行わないこと。
⑶試薬が誤って目や口に入った場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けること。

2. 使用上の注意
⑴使用期限を過ぎた試薬は使用しないこと。
⑵抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ液、ルテニウム標識抗プロトロンビンモノクローナル抗体液、キャリブレーター及び反応用溶液は正確な反応が得られるように組み合わせてあるので、製造番号の異なる試薬を組み合わせて使用しないこと。また、同一の製造番号の試薬であっても、試薬を注ぎ足すことは行わないこと。

3. 廃棄上の注意

⑴試料（検体）中にはHIV、HBV、HCV等の感染性のものが存在する場合があるので、廃液、使用済み器具などは次亜塩素酸ナトリウム（有効塩素濃度1,000ppm、１時間以上浸漬）又はグルタールアルデヒド（２%、１時間以上浸漬）による消毒処理あるいはオートクレーブ（121℃、20分以上）による滅菌処理を行うこと。

⑵試薬は保存剤として以下のとおりアジ化ナトリウムを含有している。アジ化ナトリウムは鉛管、銅管と反応して爆発性の強い金属アジドを生成することがあるので、廃棄の際は多量の水とともに流すこと。

抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ液、ルテニウム標識抗プロトロンビンモノクローナル抗体液、反応用溶液、キャリブレーター（溶解後）、標準抗原（溶解後）及びBF洗浄液：0.1w/v%
発光電解液：0.05w/v%

⑶装置使用による廃液は、各測定装置の廃棄物処理方法に基づいて処理すること。

⑷試薬及び器具等を廃棄する場合には、廃棄物の処理及び清掃に関する法律、水質汚濁防止法等の規定に従って処理すること。

**【貯蔵方法、有効期間】

⑴抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ液	2～10℃、21ヵ月
⑵ルテニウム標識抗プロトロンビンモノクローナル抗体液	2～10℃、21ヵ月
⑶キャリブレーター	2～10℃、21ヵ月
⑷反応用溶液	2～10℃、21ヵ月
⑸標準抗原（６濃度）	2～10℃、21ヵ月
⑹ＢＦ洗浄液	室温、12ヵ月
⑺発光電解液	室温、12ヵ月

外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。
BF洗浄液及び発光電解液は、高温、直射日光を避け、室温で保存すること。

【包装単位】

ピコルミPIVKA-Ⅱ MONO…… １箱［100回測定用］

別売品包装
・ピコルミPIVKA-Ⅱ MONO標準抗原（６濃度）…… １箱
・ピコルミBF洗浄液…… １本
・ピコルミ発光電解液…… １本

【主要文献】

①Liebman H. A. et al. : New Engl. J. Med.　310, 1427 （1984）
②藤山重俊ら：肝胆膵　11, 539（1985）
③藤山重俊　：消化器科　5, 55（1986）
④奥田博明ら：肝胆膵　14, 759（1987）
⑤松木康彦ら：肝臓　28, 1073（1987）
⑥服部　信ら：臨牀と研究　65, 941（1988）
⑦高津和子ら：臨牀と研究　73, 2656（1996）
⑧丸山勝也ら：The Medical & Test Journal　791, 6（2001）

【問い合わせ先】

エーディア株式会社　カスタマーサポートセンター　☎0120(921)207
FAX03(3864)5644
エーザイ株式会社　hhcホットライン　☎0120(419)497
FAX03(3811)4946

【製造販売業者の名称及び住所】

製造販売元
エーディア株式会社
東京都千代田区岩本町1-10-6
☎ 03(3865)4311

販売提携
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

055727-5